

Fisiopatologia da Alopecia Areata

Autor: Luís Miguel Gonçalves Ribeiro. Aluno do 6º ano do mestrado integrado em medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto. Contacto (luismiggr@gmail.com)

Dissertação de mestrado integrado em **MEDICINA**, artigo de revisão bibliográfica.

Orientadora: Dra. Susana Machado. Professora auxiliar convidada do – ICBAS, Assistente hospitalar graduada de DERMATOLOGIA.

Resumo

A alopecia areata (AA) é uma doença relativamente comum no ramo da dermatologia que afeta 0,5% a 2% da população geral. Consiste numa alopecia não cicatricial clinicamente heterogênea, podendo ser limitada a uma ou mais áreas de alopecia circunscritas a qualquer parte do corpo, como pode provocar a perda total do cabelo (alopecia total) ou até mesmo a perda de todo o pelo do corpo (alopecia universal). O curso desta doença é imprevisível e vários estudos provam que afeta negativamente, e de forma significativa, a qualidade de vida dos doentes nas suas vertentes emocional, psicológica e/ou social.

A primeira descrição clínica foi feita no ano 14 a.C., no entanto, ainda hoje, a sua fisiopatologia não é totalmente conhecida o que intriga dermatologistas e outros especialistas. É universalmente aceite que tenha uma base autoimune órgão específica mediada por células T CD8+ com uma provável base genética associada a variáveis genéticas dos antígenos leucocitários humanos (HLA). Contudo, muitas outras etiologias como a autoimunidade humoral, alterações neuroendócrinas, patologia infecciosa e psiquiátrica, ganham cada vez mais expressão neste tema.

Atualmente a AA não tem um tratamento satisfatório nem específico, o que se deve, muito, à falta de conhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos. É de grande interesse investir nesse conhecimento, pois será assim que tratamentos mais eficazes serão atingidos.

Objetivos: Este trabalho visa: 1 - desenvolver uma revisão aprofundada sobre a fisiopatologia da alopecia areata com especial enfoque para as etiologias da autoimunidade e genética. 2- Expor sucintamente a clínica e epidemiologia da alopecia areata.

Metodologia: O trabalho baseia-se na pesquisa de artigos, publicados, relacionados com tema na base de dados PubMed e Clinicalkey, até maio de 2016.

Palavras chave: Alopecia areata, fisiopatologia, HLA, privilégio imune, auto-antígenos, MHC, CD8+.

Abstract

Alopecia areata (AA) is a relatively common disease in dermatology field that affects 0.5% to 2% of the world population. It consists of a non-scarring alopecia which is clinically heterogeneous and may be limited to one or more areas of alopecia circumscribed on any body part, such as can cause total loss of hair (alopecia totalis) or even the loss of all body hair (alopecia universalis). In addition, the course of the disease is unpredictable. Several studies prove that AA affects negatively the quality of life for patients in their emotional, psychological or social aspects.

The first clinical description of this pathology was made in the year 14 b.C., however, its pathophysiology is not fully known what intrigues dermatologists and other specialists. It is universally accepted that the AA is a specific organ autoimmune disease mediated by CD8 + T cells with a probable genetic basis associated with genetic variants of human leukocyte antigens (HLA). Nevertheless, many other aetiologies such as humoral autoimmunity, neuroendocrine changes, infectious and psychiatric disease are having more expression in this regard.

Currently AA does not have a satisfactory or specific treatment, because the absence of knowledge of its pathophysiology. Thus, it is of great interest to invest in the pathophysiology of this disease because it will be that way that we will be able to get more effective treatments.

Objectives: This study aims to: 1 - develop a thorough review of the pathophysiology of alopecia areata with special focus on the autoimmune and genetic aetiologies. 2- summarize the clinical and epidemiology aspects of alopecia areata.

Methodology: The study is based on research of papers published in this area on the PubMed database and Clinicalkey database, until may 2016.

Key words: Alopecia areata, pathophysiology, HLA, immune privilege, autoantigens, MHC, CD8+.

Agradecimentos

À Dra. Susana Machado pelo apoio, motivação e disponibilidade que me transmitiu desde o início deste trabalho.

A todos os que, de alguma forma, me ajudaram na realização deste projeto, em especial aos meus pais e à Ana Luísa.

Índice

Índice.....	5
Abreviaturas.....	6
Introdução.....	8
Clínica. Diagnóstico. Diagnóstico diferencial.....	10
Clínica.....	10
Diagnóstico.....	11
Diagnóstico diferencial.....	11
Epidemiologia.....	13
Fisiopatologia da alopecia areata.....	14
Autoimunidade e Histopatologia da AA.....	15
Privilegio autoimune.....	16
Autoantígenos.....	17
Suscetibilidade genética.....	19
Patologia psiquiátrica.....	21
Patologia infecciosa.....	23
Enzima de conversão da angiotensina.....	24
Vitamina D e vitamina A.....	25
Conclusão e perspectivas futuras.....	26
Referências bibliográficas.....	27

Abreviaturas

AA: Alopecia areata

DAI: Doenças autoimunes

SI: Sistema imune

HLA: Antígeno leucocitário humano

NK: Natural killers

α -MSH: Hormona melanócito estimulante alfa

MHC: Complexo major de histocompatibilidade

INF: Interferão

CMV: Citomegalovirus

DNA: Ácido desoxirribonucleico

25-HD: 25-hidroxivitamina D

SRRA: Sistema renina angiotensina aldosterona

MICA - Gene A relacionado com polipeptídeo relacionado com MHC classe I

ULBP - Proteína de ligação ao UL16

AIRE- Gene da regulação autoimune

a.C.: Antes de Cristo

LES- Lupus Eritematoso Sistémico

RA- Ácido Retinoico

Introdução

A alopecia areata (AA) é uma doença relativamente comum na dermatologia. Consiste numa perda não cicatricial e reversível de folículos pilosos em qualquer parte do corpo. É uma patologia extremamente imprevisível, variando muito de pessoa para pessoa o que lhe fornece um espectro clínico bastante amplo (1, 2, 4, 11, 22). Apesar da sua primeira descrição clínica ter sido feita em 14 a.C. (3), ainda hoje, a sua etiofisiopatologia não é totalmente conhecida. É universalmente aceite a presença de um componente autoimune. Apesar disso, há várias teorias que tentam explicar o porquê dessa autoreatividade, desde variantes genéticas de alelos ligados ao sistema imune, patologias psiquiátricas, fatores neuroendócrinos, entre outras (1, 2).

Em termos gerais, os doentes com AA relatam uma perda importante e abrupta de pelo originando uma ou mais áreas de alopecia em qualquer parte do corpo. Os pelos em torno dessa área de alopecia adquirem uma forma típica em “ponto de exclamação”, geralmente com tração fácil (sinal de tração suave positivo), sem inflamação da pele associada (1, 3, 5, 7). O diagnóstico da AA é clínico, sendo rara a necessidade de realização de biópsia ou outros exames complementares de diagnóstico como a tricoscopia (3, 5, 7). Consoante o número de lesões, extensão e topografia a AA é clinicamente classificada em: Formas clássicas ou típicas- AA em placa única, AA em placas múltiplas, AA total, AA universal, AA tipo oíásica ou formas atípicas. (2, 3, 5, 7, 8)

É importante referir que os doentes com AA podem ter sobrepostas certas doenças autoimunes (DAI) sobrepostas com maior prevalência que a população geral, nomeadamente DAI da tiroide, vitiligo e diabetes mellitus tipo 1 (8, 22), o que apoia uma etiologia autoimune da AA. (1, 7, 8, 9, 10).

Vários estudos provam que a AA afeta negativamente a qualidade de vida dos doentes. Diferenças significativas foram encontradas na escala emocional, funcionamento social, saúde geral, atividade social e vitalidade/fadiga (23, 51) afetando não só o indivíduo, mas também os seus familiares e amigos (24, 51).

Não existe tratamento estabelecido para a alopecia areata. Alguns fármacos utilizados são: Corticoides (tópicos, intralesionais e sistémicos); minoxidil tópico; imunossuppressores como a ciclosporina A; imunomoduladores tópicos, nomeadamente, tacrolimus; irritantes tópicos; fototerapia; agentes biológicos (2, 3, 7, 8). No entanto, nenhum mostrou eficácia sustentada, em parte devido ao

desconhecimento da sua fisiopatologia. Assim espera-se que este trabalho contribua para o seu conhecimento de forma a que posteriormente se desenvolvam tratamentos mais dirigidos e eficazes para uma doença que afeta cerca de 2% da população mundial.

Clínica. Diagnóstico. Diagnósticos diferenciais.

Clínica

Na alopecia areata há uma perda importante e abrupta de pelo originando uma ou mais áreas de alopecia em qualquer parte do corpo. A lesão característica corresponde a uma área de alopecia (redonda ou oval), no couro cabeludo, com coloração da pele preservada, isto é, sem se acompanhar de inflamação ou cicatriz posterior. Os pelos em torno dessa área de alopecia adquirem uma forma típica em ponto de exclamação (1, 5), isto é, mais fino junto à raiz. Estes facilmente se desprendem (este aspeto semiológico tem o nome de positividade do teste de tração suave). Frequentemente está presente o sinal de Widy, que corresponde à deposição de pigmento melânico junto ao bulbo da haste pilosa (ainda que não patognomónico é extremamente sugestivo de AA), sendo mais facilmente visualizado por tricoscopia, que consiste na observação detalhada do pelo com o dermatoscópio.

Na grande parte dos casos os doentes são assintomáticos. No entanto a AA pode ser acompanhada de outros sintomas como prurido, parestesias ou dor nas zonas afetadas. A alteração mais frequentemente observada em associação à AA é a **onicopatia**, principalmente a presença de depressões cupuliformes que podem ser tão abundantes, que originam traquioníquia. Pode ocorrer coiloníquia, onicolise, onicomadese, onicorrexia, paquioníquia, leuconíquia punctata ou transversa e lúnula avermelhada. A onicopatia é mais frequente nas crianças do que em adultos, podendo afetar entre 10 a 66% dos doentes com AA. Por outro lado, mais raramente, pode haver associação a patologia oftalmológica nomeadamente opacidade do cristalino e síndrome de Horner ou hemangioma plano na nuca, principalmente nos casos graves (total e universal). (1, 3, 7 10, 15).

Consoante o número de lesões, extensão e topografia a AA é clinicamente classificada em: Formas clássicas ou típicas- AA em placa única, AA em placas múltiplas, AA total, AA universal, AA tipo ofiásico; Formas atípicas: tipo sisaifo; AA reticular e AA difusa. (2, 3, 5, 7, 8). A alopecia areata em placa única é a mais frequente. Aparece como uma ou mais áreas redondas ou ovaladas de alopecia em qualquer área do corpo, sendo classificada respetivamente em única ou múltipla. Na AA total há perda de todo o cabelo do couro cabeludo. Na AA universal, a forma

mais grave, há perda de todo o pelo do corpo (estas duas últimas são consideradas formas graves de AA) (5, 6, 8). Na AA ofiásica há perda de pelo apenas na porção occipital do couro cabeludo, enquanto na do tipo sisaifo as lesões são unicamente da parte central (sendo o oposto da ofiásica). No que diz respeito à AA reticular há múltiplas áreas circunscritas de alopecia interpostas com áreas com pilosidade normal. Por fim na AA difusa não há nenhuma área de perda de pelo mas uma diminuição global da sua densidade (3, 5, 7).

Os doentes com AA podem ter sobrepostas certas doenças autoimunes (DAI) com maior prevalência que a população geral, nomeadamente DAI da tiroide, 8% em doentes com AA e apenas 2% na população geral (8, 47), vitiligo com uma prevalência de 8% em doentes com AA contra 1% na população geral (8) e diabetes mellitus tipo 1 com uma prevalência em doentes com AA de 11,1% contra <1% na população geral (22). Este facto, entre outros, apoia uma etiologia autoimune da AA. (1, 7, 8, 9, 10).

Diagnóstico

O diagnóstico da AA é clínico, associando uma história clínica minuciosa e exame físico característico. A presença de outras doenças autoimunes e/ou história familiar de AA contribuem para o diagnóstico. É muito rara a necessidade de exames complementares de diagnóstico e biópsia, sendo que só devem ser requisitados em casos específicos com certos diagnósticos diferenciais. A tricoscopia ajuda o diagnóstico podendo ser evidenciados sinais característicos desta patologia, como os pelos em ponto de exclamação, sinal de Widy, folículos pilosos velosos e pelos brancos (3, 5, 7).

Diagnósticos diferenciais

Vários diagnósticos diferenciais devem ser feitos, tais como: Alopecia cicatricial, tricotilomania, tinha do couro cabeludo, eflúvio telógeno e anagénico, sífilis secundária e lúpus eritematoso sistémico. (2, 3, 17, 48)

Em primeiro lugar é importante distinguir entre alopecia cicatricial e não cicatricial. A cicatricial, subdividida em várias entidades, é acompanhada de atrofia e/ou inflamação da área afetada e a perda de pelo é permanente. O diagnóstico diferencial é facilmente feito de forma clínica e dermatoscopia, raramente poderá ser necessária biópsia do couro cabeludo que mostrará fibrose e ausência de folículos pilosos.

Os principais diagnósticos diferenciais serão, no entanto, com outros tipos de alopecia não cicatricial. Na tricotilomania há folículos partidos de diferentes comprimentos e a anamnese revela comumente patologia psiquiátrica com hábito de puxar/arrancar cabelo. A tinea do couro cabeludo é uma infecção fúngica em que se encontra, geralmente, eritema e descamação associada à área de alopecia. Eflúvio Anagénico corresponde à perda de pelo devido ao uso de fármacos, nomeadamente, quimioterápicos. (2, 7, 40)

O diagnóstico diferencial mais difícil é entre a alopecia areata difusa, eflúvio telogénio e a alopecia androgénica. Por exemplo no eflúvio telogénico é comum existir um acontecimento precipitante dois a três meses antes (como uma cirurgia, stress ou parto) bem como haver défices vitamínicos (vegetarianos) (48). Assim uma história clínica (pessoal e familiar) bem detalhada é essencial e há casos em que é necessário recorrer a exames complementares de diagnóstico desde análises sanguíneas, dermatoscopia, a exame histopatológico por biópsia. As serologias VDRL podem ser requisitadas para exclusão de sífilis, que, na sua forma secundária, pode cursar com uma alopecia de características semelhantes à AA. Por fim o Lupus eritematoso sistémico (LES) deve ser equacionado como etiologia de alopecia num doente com LES conhecido, sendo raro a alopecia ser o sinal de apresentação desta doença (3, 5, 15, 40, 48).

Epidemiologia

A alopecia areata é uma doença relativamente comum afetando entre 0,5% a 2% da população geral (11, 1, 3, 9, 10, 22, 49). Representa um total de 0,7% a 4% dos doentes de dermatologia. (4, 12, 22, 47). É uma doença que se pode iniciar em qualquer idade, contudo o pico de incidência situa-se entre os 20 e 25 anos (1), sendo que 70% dos doentes apresentam-se com idades entre os 10 e 25 anos. (11).

Os estudos epidemiológicos afirmam de forma consensual que a AA afeta em igual número homens e mulheres. Contudo, o número de AA severas é maior no sexo masculino (63% contra 36%) (11). Não parece existir nenhuma raça ou etnia mais afetada, havendo apenas um estudo que reporta um valor substancialmente superior ao acima referido, de 3,9% numa população coreana. (12)

Fisiopatologia da alopecia areata

A fisiopatologia da alopecia areata ainda não está completamente compreendida. Porém, estudos clínicos e experimentais recentes, têm fornecido informações pertinentes sobre as diferentes etiologias e fisiopatologias da AA sendo globalmente aceite que esta é uma doença autoimune órgão específica mediada por células (1, 14, 22). Por outro lado, o porquê da auto-reatividade do sistema imune (SI) destes doentes continua a ser o alvo principal de múltiplos estudos (14). Os fatores possíveis de despoletarem a auto-reatividade das células T são variados, como, patologia psiquiátrica (18, 19, 25), fatores neuro-hormonais (20), entre outros fatores ambientais. Acredita-se que existe uma suscetibilidade genética nos indivíduos com AA que faz com que outros fatores, como os acima referidos, possam levar à auto-reatividade. (16, 21)

Ao longo desta dissertação será examinada e exposta a atual literatura que diga respeito aos mecanismos autoimunes, suscetibilidade genética, fatores ambientais, patologia psiquiátrica e alterações neuroendócrinas (enzima da conversão da angiotensina e vitamina D) que possam estar implicadas na origem da AA.

Autoimunidade e Histopatologia da AA

Os mecanismos de autoimunidade assumem, na fisiopatologia da AA, um papel inegável e consistente em toda a literatura disponível. As doenças autoimunes surgem geralmente devido a defeitos na geração de tolerância ou na perda desta, o que culmina na ativação de células T auto-reativas e/ou na produção de auto-anticorpos. (1).

Os doentes com AA podem ser, frequentemente, portadores de outras doenças autoimunes, nomeadamente: Vitiligo, diabetes mellitus tipo 1 e patologia da tiroide. Este facto, para além de suportar uma etiologia autoimune da AA, foi o grande precursor para que se iniciassem os estudos nesta área (1, 8, 9, 22). Outro dado que apoia o papel da auto-reatividade do sistema imune nestes doentes é a melhoria do quadro clínico com o uso de fármacos imunossupressores.

Por fim, a presença do HLA-DQB1*03 em 80-85% dos doentes com AA (12, 21, 29, 30), sabendo-se que este alelo está fortemente implicado em processos de autoimunidade, realça ainda mais esta hipótese. (1)

É muito importante conhecer os aspetos histopatológicos da AA, sendo que as características da lesão são diferentes consoante a fase da patologia. Na fase aguda/subaguda, existe um infiltrado linfoide peribulbar que adquire o aspeto característico de “enxame de abelhas”. Este pode invadir desde a matriz até aos feixes fibrosos do folículo piloso. São afetados essencialmente folículos pilosos terminais e não os vilosos. O referido infiltrado engloba uma panóplia de células imunológicas. Apesar dos folículos não serem destruídos, deixam precocemente a fase de anagénes e passam para fase de catagénes e telogénese. É muito importante sublinhar que o número de folículos pilosos não é alterado, apenas a sua fase do ciclo é precocemente avançada para as “fases de queda”. Assim, a AA não é cicatricial pois iniciar-se-á, à priori, um novo ciclo. (1, 4, 15, 32)

Na fase crónica, principalmente em doentes com remissões, há, nas áreas afetadas, um aumento de folículos pilosos vilosos em relação aos terminais. A inversão patológica deste rácio deve-se ao ataque constante da matriz do pelo. Nesta fase, o infiltrado linfoide irá atingir também os pelos em fase vilosa. (1, 4, 15, 32)

Na fase de recuperação, o rácio entre folículos terminais e vilosos tende a normalizar (aproximadamente 7:1) e pouca ou nenhuma inflamação estará presente.

O referido infiltrado linfoide contém essencialmente células CD4+ (60% a 80%), CD8+ (20% a 40%) e natural killers (NK). Por outro lado, outras células imunológicas estão presentes como eosinófilos e plasmócitos. (1, 15, 33)

Uma vez analisados os aspetos histológicos de uma lesão de AA, é inegável o contributo autoimune desta doença. Serão explanadas de seguida as razões pelas quais se pensa existir esta auto-reatividade do SI: Perda do privilégio autoimune e reatividade contra auto-antígenos.

Perda do privilégio autoimune

Durante o desenvolvimento do sistema imunitário, a maior parte das células do organismo são apresentadas ao SI através da exposição dos seus antígenos, via moléculas do complexo de histocompatibilidade major (MHC). Assim, o nosso sistema imune poderá reconhecer as células do próprio e não reagir - tolerância. Existem alguns locais de privilégio imunitário como a câmara anterior do olho e o sistema nervoso central, que são “invisíveis” ao SI. O folículo piloso é um local de relativo privilégio imunitário. Neste, a expressão de moléculas MHC é muito baixa ou inexistente, levando a que o SI raramente reconheça estas células. Para além disso há globalmente uma alta expressão de moléculas imunossupressoras como TGF- β 1, hormona melanócito estimulante alfa (α -MSH) e baixa expressão do gene MICA. Os NK destroem, naturalmente, células que têm baixa expressão de MHC por intermédio de proteínas do gene MICA que se ligam à proteína NKG2D (presente em NK e células T que reconhece proteínas do MHC). Assim, a baixa expressão de MICA é essencial para manter o privilégio imunitário. (1, 4, 36)

Os doentes com AA, para além de menor expressão de TGF- β 1 e α -MSH, têm maior expressão de moléculas do MHC I e II, bem como aumento de outras proteínas pró-inflamatórias das quais merecem menção: Citocinas Th1 (CXCL9/MIG e CXCL10/IP-10), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4 e IL-10), fator de necrose tumoral e a proteína CXCL10 (induzida pela interferon gama, a qual possui atividade de quimiotaxia para linfócitos). Recentemente um estudo liderado por Kim S.K. mostrou que polimorfismo nos genes promotores do CXCL1 e CXCL2 estão significativamente associados ao desenvolvimento de AA, carecendo, no entanto, de

confirmação futura por outras investigações. Há ainda o aumento da molécula NKG2D em células T e NK associado à maior atividade do gene MICA. (1, 4, 34, 35, 36, 52)

Assim, o aumento de moléculas do MHC e de moléculas pró-inflamatórias, levam à perda do privilégio imune do folículo piloso. Este será reconhecido como estranho pelo SI despoletando a auto-reatividade e causando a AA. Esta resposta é mediada por células (linfócitos T e NK). Esta teoria é a mais aceite, transversal a toda a bibliografia. (1, 6, 8, 14, 15, 22, 29, 31).

Alguns estudos referem a possibilidade de haver uma resposta humoral. De facto, há evidência de maior presença de autoanticorpos foliculares em doentes com AA do que em indivíduos normais (3, 31, 33, 34). Contudo, acredita-se que seja devido a uma resposta secundária a um evento imune primário, ou seja, serão apenas consequência e não causa (3, 30, 33). Isto porque cerca de 46% a 50% (3) de pessoas normais têm esses mesmos auto-anticorpos, o que sugere que estes surjam após uma inflamação folicular mediada por células, que irá expor antigénios, levando à produção das imunoglobulinas. Apesar de, globalmente não ser aceite o seu papel na etiologia, a sua análise por Wester Blot pode ser importante por haver alguma evidência que certos anticorpos possam ter implicação prognóstica. (30, 31)

Por fim deve ser referido o estudo, liderado por Kaufman G. (55), que, contrariamente ao anteriormente referido, defende que apenas uma linhagem específica de NK (CD49+) contribuem para a AA, sendo que os NK puros serão na verdade protetores. (55) Apesar de interessante, a amostra do estudo é pequena e a hipótese não foi confirmada desde então.

Auto-antigénios

Vários estudos sugerem que péptidos associados à melanogénese, expressos por folículos pilosos em anagénese correspondem aos auto-antigénios com capacidade de ativar células T citotóxicas (CD8+) quando o privilégio imune se perde (1, 4, 20, 29, 34, 37, 38).

Esta teoria não exclui a anterior, pelo contrário, completa-a. É bem sustentada pelo facto de haver poupança de folículos pilosos brancos ou cinzentos em lesões com

AA e de após a alopecia, na fase de recuperação, os pelos que crescem serem, inicialmente, despigmentados, seguindo-se a repigmentação numa fase posterior. Há evidência histológica que nos doentes com AA, os melanócitos foliculares apresentam irregularidades estruturais. Por fim, foram conduzidos estudos em ratos que demonstraram que estes melanócitos podem atuar como epítomos para células T originando AA nos animais estudados. (4, 31, 34, 37)

Suscetibilidade genética

Acredita-se que para o desenvolvimento da alopecia areata haja uma influência genética complexa e poligenética. Há um vasto leque de estudos disponíveis que mostram, objetivamente, a hereditariedade desta patologia. A concordância em gêmeos monozigóticos é de 55% e existe uma história familiar positiva em 8,6% a 42% dos doentes com AA (1, 6, 7, 11, 21, 22, 52) sendo que esta percentagem tende a ser maior para os indivíduos com início precoce da doença (3). A incidência de AA é maior em indivíduos com síndrome de Down (8,8%) do que em indivíduos normais (11, 27, 28, 29, 46) o que leva a crer que possa existir algum fator genético no cromossoma 21 que possa estar implicado no desenvolvimento da doença.

Com a evolução das técnicas de investigação genética os estudos de observação de hereditariedade/incidência deram lugar a estudos de associação genética e de sequenciação de zonas específicas do genoma, o que tornou cada vez mais claro que o controlo genético da imunidade inata e adquirida constitui um dos fatores mais poderosos na fisiopatologia da AA (26).

À semelhança de grande parte das doenças autoimunes, há, na alopecia areata, uma associação com alelos leucocitários humanos (HLA) que codificam moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC) exercendo um papel central no controlo do SI (1, 29). Estes são os genes responsáveis pela apresentação de antígenos às células imunitárias. Certas variantes alélicas HLA aumentam a incidência da doença enquanto que outras providenciam maior gravidade ou precocidade. O alelo HLA-DQB1*03 é, de forma consistente, ao longo da literatura, considerado como um gene de suscetibilidade geral. Está presente entre 80% a 85% de todos os doentes com AA (12, 21, 29, 30) estando presente em apenas 46% das pessoas sem a doença (12, 21). O alelo DRB1*1104 é também um gene de suscetibilidade geral mas não tão comum (4, 21). O alelo DQB1*0301 e DRB1*0401 estão associados apenas no desenvolvimento de variantes severas da AA severa (4, 21). Por outro lado, há também certos alelos do HLA que por terem a sua expressão diminuída, aumentam a suscetibilidade da doença, sendo o exemplo mais consensual o HLA-DRB1*03. (30)

Estudos de associação genómica alargada permitiram identificar a arquitetura genética dos doentes com AA. Múltiplos locus foram identificados estando presentes maioritariamente em 9 regiões (4, 7): cromossoma 2q33.2 - gene CTLA4, cromossoma 4q27 - gene IL-2/IL-21, cromossoma 6q21.32 - HLA, cromossoma 6q25.1- ULBP, cromossoma 10p15.1 - IL-2RA, cromossoma 12q13 - ERBB3, cromossoma 9q31.1 - STX17, cromossoma 11q13 - PRDX5 e, por fim, o gene AIRE presente no cromossoma 21q22.3 que parece ser a explicação da maior incidência de AA em doentes com síndrome de Down. (4, 7, 9, 12, 29)

As Mutações do gene MICA, geraram muita controvérsia sobre a sua possível contribuição para a AA. No entanto cada vez mais, de acordo com a literatura disponível, este é, também, um possível causador, nomeadamente variantes genéticas em que haja uma sobre-expressão MICA (2, 4, 7, 9, 21, 31).

Muitos dos genes referidos, como os HLA, ULBP, AIRE, MICA e os codificadores de interleucinas, estão intimamente ligados ao sistema imune. Acredita-se que estes serão os grandes responsáveis pela perda do privilégio imune e a auto-reatividade do SI.

Patologia Psiquiátrica

Embora ainda existam poucos estudos especialmente dirigidos para a relação entre AA e doenças psicossomáticas, vários estudos da bibliografia fazem breves referências à provável importância de fatores psicológicos na causa ou desenvolvimento da alopecia areata.

Na verdade, estudos indicam que entre 13,7% a 56% dos doentes com AA apresentam depressão, 13,7% a 47% perturbações da ansiedade e 6,7% a 35,7% perturbação obsessivo compulsiva. Os doentes com AA sofrem 5 vezes mais de depressão que a população geral e 3 vezes mais de ansiedade, sendo estes valores claramente significativos estatisticamente (18, 19, 23, 50, 51). No entanto, é difícil demonstrar a participação da patologia psiquiátrica na fisiopatologia da AA, uma vez que os distúrbios psiquiátricos enumerados tanto podem ser causa como consequência (devido às alterações da autoimagem) (3). Sabe-se que o uso de antidepressivos, nomeadamente escitalopram, em doentes com AA, aumenta a eficácia do tratamento dermatológico. (23)

Estudos mais recentes, afirmam que a possível explicação dos mecanismos patogénicos entre psicopatologia e AA esteja na produção de neuromediadores capazes de interferir na imunidade (2, 3). Os dois exemplos mais descritos são a diminuição da expressão do gene relacionado com o péptido da calcitonina (substância anti-inflamatória) e da substância P (estimulante do crescimento do folículo piloso) em indivíduos com patologia psiquiátrica, principalmente depressão, ansiedade e eventos stressantes (2, 3). Acredita-se ainda que possa haver aumento da produção de fator de crescimento de nervos que pode estimular a inflamação perifolicular ou, por si só, promover catagénese do folículo piloso. A presença de prurido nos locais da alopecia apoiam esta teoria (20, 29).

A teoria psicossomática da AA começa a ganhar forma e expressão. Na realidade, muitos avanços têm sido feitos na compreensão da ação das neurotrofinas. Apesar de inicialmente serem identificados apenas como estimulantes do crescimento do sistema nervoso, sabe-se hoje que têm uma grande importância no crescimento dos folículos pilosos. Assim, pode-se assumir que os neuromediadores podem desempenhar múltiplos papéis na AA, não só pelas suas ações no próprio ciclo do folículo piloso (diretamente) mas também na modulação da função de células imunes.

São necessários mais estudos para preencher este espaço do conhecimento atual das neurotrofinas e sua implicação na patogénese da AA. É óbvia a importância de progredir esta teoria, atualmente pouco explorada, que poderá inclusive abrir portas para novos tratamentos desta doença usando agonistas ou antagonistas das referidas moléculas.

Patologia Infeciosa

A associação entre alopecia areata e infecção por citomegalovírus (CMV) foi das primeiras teorias aceites. Isto devido à presença de sequências de DNA do CMV em biópsias de pele de indivíduos com AA (1, 31, 33). Contudo, esta teoria já foi posteriormente refutada por completo.

Entretanto já foram enunciados outros vírus como possíveis causadores, desde a gripe suína, hepatite B e C e vírus Epstein-Barr. Para apoiar a etiologia infecciosa há o facto de haver maior número de recaídas e diagnósticos entre os meses de Fevereiro e Março, sendo este um período de grande expressão de patologia vírica (1, 14, 31).

A razão pela qual se pensa poder existir relação entre infeções víricas e AA é a possibilidade de após a infeção haver uma grande produção de interferões (INF), nomeadamente INF alfa, INF beta e INF omega, os quais estimulam as células imunitárias a atuar. Uma resposta exacerbada com sobreprodução destas proteínas poderia levar à auto-reatividade do sistema imune causando AA. (14, 31)

Apesar de não haver nenhum estudo sistemático que apoie esta teoria, há um caso descrito de alopecia grave (universal), precedida de infeção por hepatite C, que foi curada com ribavirina, não tendo respondido a mais nenhuma terapêutica. (41)

Enzima de conversão da angiotensina

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) consiste num eixo endócrino que cumpre um papel no controlo da pressão arterial. Neste sistema, a renina transforma o angiotensinogenio em angiotensina I e a enzima de conversão da angiotensina converte a angiotensina I em angiotensina II. Este último é o componente ativo do sistema que irá aumentar a pressão arterial.

Para além da sua função na regulação da pressão arterial, acredita-se que possa ter alguma influência a nível imunológico e inflamatório. Baseado neste princípio, um grupo estudou a concentração séria da enzima de conversão da angiotensina em doentes com AA e controlos (sem AA) para, indiretamente, medir a atividade deste sistema e aferir se está aumentada nos primeiros. (42)

Os resultados revelaram que os valores séricos eram 17% mais elevados nos doentes do que nos controlos, o que pode refletir um possível envolvimento do sistema SRAA na fisiopatologia desta patologia. (42)

Atualmente existe apenas um estudo sobre esta teoria (42). Assim, são necessários mais estudos e amostras maiores para que se possa tirar ilações conclusivas. A confirmação desta relação poderia abrir portas no tratamento destes doentes com inibidores da enzima de conversão da aldosterona que, para além de largamente usados, são relativamente seguros e baratos.

Vitamina D

A ligação entre a deficiência de vitamina D e doenças com base autoimune é já conhecida. Há apenas três estudos publicados sobre a possível relação entre os níveis de vitamina D e a alopecia areata. (7, 43, 44, 45). Dois desses artigos reportam, de forma estatisticamente significativa, níveis de 25-hidroxivitamina D (25-HD) (metabolito ativo da vitamina D) mais baixos e níveis de hormona paratiroideia mais altos nos doentes com AA, sendo que não há relação entre os níveis de 25-HD e a extensão da doença (43, 44). Na literatura há apenas um caso reportado de um doente, resistente aos tratamentos convencionais, que respondeu, com sucesso, ao calcitrol (45).

Em conclusão, os resultados apurados encorajam novos estudos para esclarecer esta associação. Considerando que a vitamina D tem mostrado capacidade de prevenir várias doenças autoimunes, o seu uso poderá contribuir essencialmente para a diminuição de remissões em doentes com AA remitente.

Vitamina A

Alguns artigos publicados reportam, em estudos animais e humanos, que os portadores de AA têm uma sobreexpressão de genes relacionados com a síntese de RA e uma diminuição dos genes responsáveis pela degradação do mesmo. Duncan F.J. propôs estudar o efeito de suplementação de vitamina A no curso da doença. Concluindo que níveis altos de vitamina A contribuem para uma progressão mais rápida e grave da doença provavelmente por intervir na perda do privilégio imune e/ou alterar o ciclo folicular. No entanto, no mesmo estudo é reportado que níveis baixo de vitamina A estão associados a uma maior gravidade a longo prazo. Depreende-se que seja relevante a manutenção de concentrações precisas dentro da normalidade desta vitamina, podendo certos produtos à base de ácido retinoico terem um papel na etiologia da AA. (2, 53, 54)

Conclusão

A alopecia areata tem um grande impacto físico e psicológico nos indivíduos afetados e continua a ser uma patologia para a qual não existe uma linha de tratamento estabelecida ou eficaz.

Atualmente, pode ser considerada uma doença autoimune envolvendo principalmente a imunidade celular por meio dos linfócitos CD8⁺ que atuam sobre antígenos foliculares (provavelmente antígenos relacionados com melanócitos). O privilégio imune, caracterizado por uma subregulação do MHC classe I, é, certamente, o fator mais intrigante da imunologia do folículo piloso. A perda deste privilégio é o que ativa os linfócitos perifoliculares que, através da liberação de citocinas, inibem a proliferação das células foliculares, interrompendo a síntese do pelo sem o destruir, originando uma alopecia não cicatricial: Alopecia areata.

A grande controversa atual reside no que origina esta autoreatividade do sistema imune. Múltiplos fatores são descritos na bibliografia: A suscetibilidade genética é a etiologia mais bem estudada e apoiada. Variantes de genes HLA levam ao aumento da expressão de moléculas MHC, o que reverte a proteção dada pelo privilégio imune; Alteração na expressão de neuromediadores envolvidos em patologias psiquiátrica, angiotensina ou vitamina D e A, podem ter algum papel na fisiopatologia desta doença, mas faltam estudos capazes de o confirmar. No passado, a teoria mais aceita era que a AA fosse uma consequência direta da infecção pelo CMV. Apesar de isso já ter sido refutado por completo, a tendência de haver mais recidivas no inverno e primavera levou a que outros agentes infecciosos fossem investigados.

O mais consensual é que se considere que a AA é uma doença multifatorial e não causada por um fator específico. Os avanços recentes no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da alopecia areata podem levar ao desenvolvimento de novos tratamentos no futuro, pelo que é relevante investir nesta temática.

Bibliografia

- 1-**Islam N., Leung P.S., Huntley A.C., Gershwin M.E., (2014), The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. Elsevier autoimmunity reviews
- 2-**Amin S.S., Sachdeva S., Alopecia areata: A review, Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery (2013)
- 3-**Rivitti E.A.- Alopecia areata: a revision and update, An Bras Dermatologia (2005)
- 4-**Ito T., Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata, Hindawi Publishing Corporation (2013)
- 5-**Kibar M., Aktan S., Lebe B., Bilgin M., Trichoscopic findings in alopecia areata and their relation to disease activity, severity and clinical subtype in Turkish patients, *Australasian Journal of Dermatology* (2015)
- 6-**Hordinsky M.K., Overview of Alopecia Areata, 2013 The Society for Investigative Dermatology
- 7-**Hordinsky M.K., Junqueira A.L., Alopecia areata update, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Vol 34, June 2015
- 8-**Hordinsky M., Ericson M., Autoimmunity: Alopecia Areata, The Society for Investigative Dermatology (2004)
- 9-**Petukhova L., Christiano A.M., The Genetic Architecture of Alopecia Areata, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2013)
- 10-**Coda A.B., Sinha A.A., Integration of genome-wide transcriptional and genetic profiles provides insights into disease development and clinical heterogeneity in Alopecia areata, Elsevier Inc. (2011)

11-Alzolibani A.A., *Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata part I, Acta Dermatoven APA (2011)*

12-Mir A.M., Zlotogorski A., Ott J., Gordon D., Christiano M.A., Genetic Linkage Studies in Alopecia Areata, The Society for Investigative Dermatology, Inc (2003)

13-Tak WJ, Chung YS, Ro BI, A clinical study on alopecia areata, Korean J Dermatol. (2000)

14-Ito T.,Tokura Y., The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata, Experimental Dermatology (2014)

15-Stefanato C.M., Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis, Blackwell Publishing (2010)

16-Alzolibani A.A., Zari S., Ahmed A.A., Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata part II, *Acta Dermatoven APA (2012)*

17-S.Franco, Donovan J.C., Alopecia areata, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Review, Canadian Medicine Vol 61 (2015)

18-Aghaei S., Saki N., Daneshmand E., Kardeh B., Prevalence of Psychological Disorders in Patients with Alopecia Areata in Comparison with Normal Subjects, Hindawi Publishing Corporation (2014)

19-Alfani S., Antinone V., Mozzera A., Di Pietro C., Mazzanti C., Stella P., Raskovich D., Abeni D., Psychological Status of Patients with Alopecia Areata, Acta Dermato-Venereologica (2012)

20-Botchkarev V.A., Neurotrophins and Their Role in Pathogenesis of Alopecia Areata, The Society for Investigative Dermatology, Inc. (2013)

- 21-Mir A.M., Zlotogorski A., Gordon D., Petukhova L., Mo J., Gilliam T.C., Londono D., Haynes C., Ott J., Hordinsky M., Nanova K., Norris D., Price V., Duvic M., and Christiano A.M., Genomewide Scan for Linkage Reveals Evidence of Several Susceptibility Loci for Alopecia Areata, The American Journal of Human Genetics (2007)**
- 22-Fricke A.C.V., Miteva M., Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review, Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology (2015)**
- 23-Hollanda T.R., Sodré C.T., Brasil M.A., Silva M.R., Quality of life in alopecia areata: A case-control study, Internacional journal of trichology (2014)**
- 24-McGettigan M.L., Alopecia Areata and its Effects on Patients, Journal of Investigative Dermatology (2013)**
- 25-Ghanizadeh A., Ayoobzadehshirazi A., A review of psychiatric disorders comorbidities in patients with alopecia areata, Internacional journal of trichology (2014)**
- 26-Norris D.A., Genes and Immune Response in Alopecia Areata: Review of the Alopecia Areata Research Summit First Day Proceedings, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2013)**
- 27-Higino K.S., Perfil Imunológico de Portadores da síndrome de Down e Alopecia Areata, unpublished (2006).**
- 28-Vivier A., Munro D.D., Alopecia areata, autoimmunity and Down's syndrome. British Medical Journal (1975)**
- 29-Guilar A., Paus R., Kalish R.S., Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata, The Journal of Clinical Investigation (2007)**
- 30-McElwee K.J., Tobin D.J., Bystryn J.C., King L.E., Sundberg J.P., Alopecia areata: an autoimmune disease? Review, Exp Dermatol (1999)**

31-McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J., Ramot Y., Sundberg J.P., Nakamura M., Bertolini M., Inui S., Tokura Y., King L.E., Duque-Estrada B., Tosti A., Keren A., Itami S., Shoenfeld Y., Zlotogorski A., Paus R., What causes alopecia areata?, Experimental Dermatology (2013)

32-Whiting D.A.,Histopathologic Features of Alopecia Areata: A New Look, *Arch Dermatol.* (2003)

**33-McElwee K.J., Freyschmidt-Paul P., Sundberg J.P., Hoffmann R.,
The Pathogenesis of Alopecia Areata in Rodent Models, he Society for Investigative Dermatology, (2003)**

34-Kalish R.S., Gilhar A., Alopecia Areata: AutoimmunityöThe Evidence Is Compelling, he Society for Investigative Dermatology (2003)

35-Attia E.A., Shennawy D.E., Sefin A., Serum Interleukin-4 and Total Immunoglobulin E in Nonatopic Alopecia Areata Patients and HLA-DRB1 Typing, Hindawi Publishing Corporation Dermatology Research and Practice (2010)

36-Paus R., Bertolini M., The Role of Hair Follicle Immune Privilege Collapse in Alopecia Areata: Status and Perspectives, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2013)

37-Gilhar A., Landau M., Assy B., Shalaginov R., Seramovich S., Kalish R.S., Melanocyte-Associated T Cell Epitopes Can Function as Autoantigens for Transfer of Alopecia Areata to Human Scalp Explants on Prkdcscid Mice, The Society for Investigative Dermatology, Inc. (2001)

38-Paus R., Slominski A., Czemetzki B.M., Is Alopecia Areata an Autoimmune-Response Against Melanogenesis-Related Proteins, Exposed by Abnormal MHC ClassI Expression in the Anagen Hair Bulb?, Yale Journal of Biology and Medicine (1994)

- 39-**Paus R., Arck P., neuroendocrine Perspectives in Alopecia Areata: Does stress Play a Role?, *Journal of Investigative Dermatology* (2009)
- 40-**Harth W., Blume-Peytavi U., Psychotrichology: psychosomatic aspects of hair diseases, Journal compilation © Blackwell Verlag GmbH, Berlin (2012)
- 41-**Midian-Singh R., Alagugurusamy S., Agrawal R., Alopecia Universalis Following Interferon Alfa-2b and Ribavirin Treatment for Hepatitis C, *Gastroenterology & Hepatology* Volume 3, Issue 8 August (2007)
- 42-**Namazi M.R., Ashraf A., Handjani F., Eftekhar E., Kalafi A., Angiotensin Converting Enzyme Activity in Alopecia Areata, Hindawi Publishing Corporation (2014)
- 43-**Mahamid M., Abu-Elhija O., Samamra M., Mahamid A., Nseir W., association between vitamin d levels and alopecia areata, *IMAJ* (2014)
- 44-**D'ovidio R., Vessio M., Domenico F., Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing Alopecia Areata, *Dermato-Endocrinology Landes Bioscience* (2013)
- 45-**Kim D.H., Lee J.W., Kim I.S., Choi S.Y., Lim H.H., Kim H.M., Kim B.J., Kim M.N., Successful Treatment of Alopecia Areata with Topical Calcipotriol, *Ann Dermatol* (2012)
- 46-**Estefan J.L., Oliveira J.C., Abad E.D., Saintive S.B., Porto L.C, Ribeiro M., HLA antigens in individuals with down syndrome and alopecia areata, Baishideng Publishing Group Inc. (2014)
- 47-**The Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Alopecia Areata and Vitiligo Patients, Gulcan G.S., Fatma F.G., Fule S.E., Arzu A., *BioMed Research International*. (2015)
- 48-**Werner B., Mulinari-Brenner F., Clinical and histological challenge in the

differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata, *An Bras Dermatol.* (2012)

49-Jang Y.H., Park K.H., Kim S.L., Lim H.J., Lee W.J., Lee S-J., Kim D.W. , Alopecia Areata in the Elderly: A 10-Year Retrospective Study, *Ann Dermatol* (2015)

50-Baghestani S., Zare S., Seddigh S.H., Severity of depression and anxiety in patients with alopecia areata in Bandar Abbas, Iran, *Dermatology Reports* (2015)

51-Pachecka M.K., Psychological and psychopathological factors in alopecia areata, *Psychiatr. Pol.* (2015)

52-Kim S.K., Chung J.H., Park H.J., Kang S.W., Lim D.J., Byun S.H., Baek D.G., Ko H.Y., Lew B-L., Baik H.H., Sim W.Y., Polymorphisms in the promoter regions of the *CXCL1* and *CXCL2* genes contribute to increased risk of alopecia areata in the Korean population, *Genetics and Molecular Research* (2015)

53-Duncan FJ, Silva KA., Johnson C., King B., Szatkiewicz J.P., Kamdar S., Ong D.E., Napoli J.L., Wang J., King Jr L.E, Endogenous retinoids in the pathogenesis of alopecia areata., *Journal of Investigative Dermatol.* 2013

54-Holler P.D., Cotsarelis G., Retinoids Putting the “A” in Alopecia, *Journal of Investigative Dermatology* (2013)

55-Kaufman G., d'Ovidio R., Kaldawy A., Assy B., Ullmann Y., Etzioni A., Paus R., Gilhar A., An unexpected twist in alopecia areata pathogenesis: are NK cells protective and CD49b+ T cells pathogenic?, John Wiley & Sons A/S, *Experimental Dermatology* (2010)